Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Die Wirkung der Streptokinase auf die lokale Entzündung der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HENNING OSTERTUN
aus Niebüll

1965

8194

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Die Wirkung der Streptokinase auf die lokale Entzündung der Haut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

HENNING OSTERTUN
aus Niebüll

1965

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK

Dekan: Professor Dr. W. SCHULTE

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. ROEMER

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	5
II. Methodik	9
III. Ergebnisse	12
Zusammenfassung	27
Literaturverzeichnis	28
Lebenslauf	30

I. E I N L E I T U N G

Tillet und Garner (18) entdeckten 1933, daß gewisse Kulturen hämolytischer Streptokokken in der Lage sind, Fibringerinnsel im Blut zu verflüssigen. Nach längeren Untersuchungen fand man in den Streptokokken vier Enzyme. Christensen gelang es 1948, einen fibrinlösenden Stoff zu isolieren, den er " Streptokokken-Fibrinolysin " nannte und der heute als S t r e p t o k i n a s e bezeichnet wird. Die frühere Ansicht, daß die Streptokinase ein Ferment sei, das auf direktem Wege Fibrin angreift und eine Auflösung der Blutgerinnsel hervorruft, hat sich nicht bestätigt.

Die Fermentreaktionen, die zur Auflösung eines Blutgerinnsels führen, stellt man sich heute folgendermaßen vor (7, 15, 16): Das fibrinolytische Ferment Plasminogen wird aus seiner Vorstufe durch Aktivatoren in das aktive Ferment Plasmin umgewandelt. Dazu müssen die im Blutplasma vorhandenen Aktivatoren aus ihren Vorstufen, durch sogenannte Lysokinasen, aktiviert werden. Wie Albrechtson (1) zeigen konnte, sind Aktivatoren, die die Fibrinolyse auslösen, in fast allen Organen des Körpers enthalten. Die Wirkung der Streptokinase entspricht der einer Lysokinase. Das durch Streptokinase aktivierte Plasmin kann sowohl Fibrin als auch Fibrinogen als Substrat spalten. So wirkt die Streptokinase als Aktivator der Umwandlung von Plasminogen zu

Plasmin und ist selbst am proteolytischen Eiweißabbau nicht beteiligt.
Durch die neuen Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Fibrinolyse und dank gereinigter Streptokinasepräparate ist es heute möglich, frisch gebildete Gerinnungsthromben bei thrombotischen Gefäßverschlüssen aufzulösen (3, 11). Mit der Streptokinasetherapie haben sich somit vollkommen neue Wege in der Behandlung der thromboembolischen Erkrankungen ergeben (5). In den Kulturfiltraten der hämolysierenden Streptokokken fand man neben der Streptokinase einen weiteren Stoff, der eitrige Exsudate verflüssigt, die Desoxyribosenuclease oder S t r e p t o d o r n a s e . Diese greift im Gegensatz zur Streptokinase direkt am Substrat, den Nucleoproteiden, die im Eiter in hoher Konzentration vorhanden sind, an. Werden diese Eiweißstoffe abgebaut, so wird der Eiter dünnflüssiger und kann leichter resorbiert werden. Die optimale Wirkung der Streptokinase und der thermolabilen Streptodornase erfolgt im neutralen Milieu, wobei das Wirkungsspektrum, den pH-Bereich von 6 bis 8 umfaßt. (13).

Bei der Entzündung spielen lokale proteolytische Vorgänge eine wesentliche Rolle. (9). Aus zugrundegehenden und geschädigten Zellen werden Polypeptide und Glykopolypeptide frei. Diese wirken zusätzlich zum primären Entzündungsreiz und verstärken die entzündlichen Erscheinungen, wie Kreislaufänderung, Permeabilitätserhöhung der Kapillaren und Leukocytenemigration. Diese Eiweißabbauprodukte wirken ebenso wie die primäre Entzündungsursache selbst. Die Entstehung der vom Gewebe selbstgebildeten entzündungserregen-

den Sekundärstoffe geschieht vornehmlich durch proteolytische Vorgänge, die infolge der für die Zellen geänderten Milieubedingungen eintreten und die Proteolyse in Gang setzen. Bei bakteriellen Entzündungen bildet sich um die Erreger ein Fibrinwall; außerdem wird in dem Gebiet um den Entzündungsherd Fibrin in die Gewebsflüßigkeit abgesondert. Es bilden sich Thromben in Arterien, Kapillaren, Venen und Lymphgefäßen. Diese Vorgänge führen alle dazu, die Infektion zu begrenzen. Diese Grenzmembran aus Fibrin stellt aber mehr ein Filter dar. Albumine können unter Umständen hindurchwandern, Globuline wie z.B. Antikörper und das Plasminogen nicht (12).

Der Fibrinfilter stellt in der akuten Phase der Entzündung einen Schutz für den Organismus dar und führt zur Lokalisierung der Entzündung. Die Grenzmembran aus Fibrin bietet einerseits einen Schutz gegen die Ausbreitung der Infektion, andererseits können aber die gegen die Entzündung gerichteten Abwehrstoffe den Infektionsherd nicht ohne weiteres erreichen. Das gilt auch für die zur Therapie verwandten Sulfonamide und Antibiotika.

In der vorliegenden Arbeit war nun die Frage zu klären, ob die Streptokinase durch ihre fibrinolyseauslösende Aktivität bei der lokalen Entzündung eine Wirkung ausübt. Eine gesteigerte Fibrinolyse im Entzündungsgebiet könnte theoretisch durch Auflockerung des Fibrinfilters für die antibakteriellen Substanzen einen Weg zu der Infektionsquelle bahnen und die Viscosität des umgebenden Oedems herabsetzen. Damit wäre ein

schneller und besserer Abstrom der durch die Proteolyse entstandenen und auf die Entzündung ungünstig wirkenden Eiweißsubstanzen ermöglicht. Diese beiden Wirkungsmoglichkeiten, der Abbau des Fibrinwalles und die Beseitigung des Oedems, müssten weiterhin eine bindegewebige Organisation und ihre Folgen verhindern. So führt die bindegewebige Organisation nach Adnexitis zu Tubenverschlüssen und nach Pleuritis exsudativa zu Pleuraschwarten. Erfolgt eine bindegewebige Organisation der entzündlichen Exsudation in den Alveolen bei der Pneumonie, so führt dies zu Veränderungen, die als karnifizierende Pneumonie bezeichnet werden. Außerdem nimmt man heute an, daß die sogenannten hyalinen Membranen der Säuglinge durch eine Störung des fibrinolytischen Fermentsystems zustandekommen. (10).

Aus dem englischen Schrifttum liegen mehrere klinische Arbeiten über die Anwendung von Streptokinase bei Ovarial-und Douglasabszessen vor (4, 7, 14, 15, 16). In diesen Untersuchungen wird der Streptokinase infolge ihrer antiinflammatorischen Wirkung ein günstiger Einfluß zugesprochen. Beim Studium der Literatur finden sich keine experimentellen Untersuchungen, aus denen die entzündungshemmende Wirkung der Streptokinase ersichtlich ist. So ist es fraglich, ob der günstige Verlauf der mit Streptokinase behandelten Patienten auf die Streptokinasemedikation zurückzuführen ist.

In den folgenden Untersuchungen soll nun mit drei verschiedenen Methoden die Wirkung der Streptokinase bei der lokalen Entzündung der Haut geklärt werden.

II. M E T H O D I K

1.) INTRACUTANER PYREXALTEST NACH HEILMEYER UND HIEMEYER (6).

Ausmessung des Erythems bei der lokalen Entzündung der Haut.

Mit diesem Test wird die Form und Größe eines Entzündungshofes sowie die zeitliche Dauer der Entzündungsreaktion nach Injektion eines Reizstoffes bis zum Abklingen beobachtet. Als entzündungsauslösendes Mittel wurde das Präparat Pyrexal der Firma Wander verwandt. Dabei wurde 1/10 γ (= 0,2 ccm der in Ampullen käuflichen Lösung) sorgfältig intracutan an der Beugeseite des Unterarmes injiziert. Es entsteht eine lokalisierte Entzündungsreaktion, die mit einem allmählich größerwerdenden Erythem der Haut einhergeht. Der Umfang des entzündlichen Erythems wird durch Durchpausen auf Ultraphanpapier alle 2 Stunden registriert. Ist die Entzündung, d.h. der rote Hof auf der Haut gegen die Umgebung nicht mehr abgrenzbar, so gilt die Reaktion als abgeklungen.

2.) EIGENE METHODE.

Beobachtung der Zellemigration bei der lokalen Entzündung der Haut.

Die Empfindlichkeit dieser Methode wurde durch Kontrolluntersuchungen mit Hostacortin als entzündungshemmendes Mittel getestet. Auch hier wurde 1/10 γ Pyrexal an der Beugeseite des Unter-

armes injiziert. Vor der Injektion wurde die Haut desinfiziert und mit feinkornigem sterilem Sandpapier soweit geschürft, bis seröse Flüßigkeit austrat. Auf diese serumfeuchte Stelle wurde ein sauberes geschliffenes Deckglas gelegt, das sich an der Haut festsog. Uber das Deckglas wurde dann ein luftdicht abschliessendes konkaves Uhrglas gestülpt, das eine Größe von 5 x 5 cm hatte. So blieb die mazerierte Hautstelle über viele Stunden feucht und gut für erneute Untersuchungen zugänglich, ohne daß an der Haut irgendwelche Anfrischungen der Entzündungsstelle notwendig waren. In einem Zeitraum von sechs Stunden wurde das Deckglas stündlich gewechselt. So wurden pro Versuch 6 Präparate gewonnen und nach May-Grünwald und Giemsa gefärbt.

Um den Einfluß der Streptokinase zu prüfen, wurde nach Abklingen des Leerversuches 100 000 Einheiten des Strptokinasepräparates Varidase oral, teils vor Setzen des Hauptreizes, teils mit Beginn der Verabreichung des Pyrexals den Versuchspersonen gegeben.

3.) PAPIERELEKTROPHORETISCHE UNTERSUCHUNGEN DES EXSUDATES BEI DER LOKALEN ENTZÜNDUNG DER HAUT.

Erzeugung einer Hautblase mittels eines Kantharidenpflasters.

Papierelektrophorese in der Anordnung nach Durrum, Auswertung mit dem Spinco Analytrol.

Die lokalisierte Entzündung der Haut wurde bei dieser Versuchsanordnung nicht mit Pyrexal,

sondern mit Kantharoplast ausgelöst. Es wurde als Ort der Untersuchung die haararme Volarseite des Unterarmes ausgewählt. Ein Kantharidenpflaster von der Größe 1,5 auf 1,5 cm wurde acht Stunden auf die Haut als Reiz geklebt und durch einen lockersitzenden Schnellverband geschützt. Nach vorsichtigem Lösen des Kantharidenpflasters überließ man die Hautstelle weitere acht Stunden sich selbst und legte, damit sich die entwickelnde Blase genügend mit Oedemflüßigkeit füllen konnte, nur einen lockersitzenden Schnellverband an. Sechzehn Stunden nach Versuchsbeginn wurde die gesammelte Flüßigkeit steril aufgefangen und papierelektrophoretisch aufaufgetrennt. Da nur sehr geringe Mengen der Oedemflüßigkeit zur Verfügung standen, konnten bei der Auftrennung der Oedemflüßigkeit die einzelnen Eiweißfraktionen nur in relativen Prozenten ermittelt werden.

III. E R G E B N I S S E

Um den Einfluß der Streptokinase auf die Entzündung zu prüfen, schien uns die von Heilmeyer und Hiemeyer (6) angegebene Methode am geeignetsten. Mit dieser Methode läßt sich, da die Stärke des Entzündungsreizes konstant gehalten werden kann, der Einfluß der einzelnen Pharmaka auf die Entzündung leicht untersuchen.

Heilmeyer und Hiemeyer konnten bei den Untersuchungen mit ihrer Methode einen deutlichen Einfluß von Prednison auf die Entzündung der Haut erkennen (6). Bei fünf gesunden Versuchspersonen fanden sie eine deutliche Verkürzung der Entzündungsreaktion , wenn 25 mg Prednison-Natrium-Succinat gleichzeitig mit der intracutanen Pyrexal-applikation intravenos verabreicht wurde. Lagen die Entzündungszeiten ohne das Nebennierenrinden-präparat bei 24-36 Stunden, so klang die Entzündung mit der Verabreichung von Prednisolon und Prednison in 12-28 Stunden ab. Bei einer akuten Leukose wurden zur Therapie sehr hohe Dosen (500 mg - 1 000 mg) Prednisolon täglich verabreicht. Bei der Dosierung wurde der durch die Pyrexal-Injektion gesetzte Hautreiz vollkommen unterdrückt.

Zur Gewinnung von Normalwerten untersuchten wir fünf gesunde Probanden, denen 1/10 γ Pyrexal intracutan injiziert wurde.
Die in zweistündigem Abstand nach der Injektion ausgemessenen Entzündungshöfe sind in Abb.1 wiedergegeben. Wie zu ersehen ist, ist die Reaktion der einzelnen Probanden auf den Entzündungsreiz unterschiedlich. Bei Proband II und III ist die Ausdehnung der Entzündungshöfe deutlich geringer

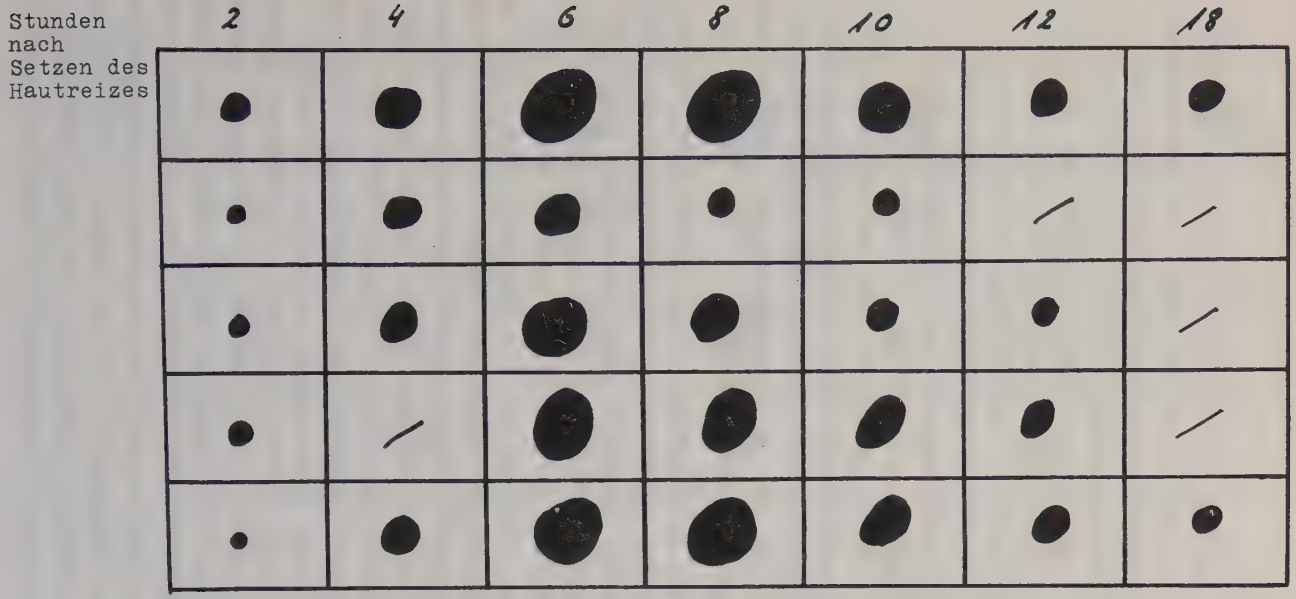


Abb. 1. Veränderungen des durch Pyrexal hervorgerufenen entzündlichen Erythems der Haut bei 5 Probanden innerhalb von 18 Stunden nach Setzen des Reizes.

verglichen mit den restlichen Probanden. Jedoch zeigte sich bei allen Probanden, daß das Maximum der Entzündung bezogen auf die Größe und Form des Entzündungshofes im Zeitraum zwischen sechs und acht Stunden nach der Injektion lag. Nach zwölf Stunden hatte sich bei allen der Entzündungshof deutlich zurückgebildet. Nachteilig erwiesen sich bei dieser Methode, daß die Beurteilung des Erythems in der abklingenden Entzündungsphase, also während des Abblassens, äußerst schwierig war; da aber das Erythem bis sechs Stunden nach Setzen des Entzündungsreizes bei allen Probanden in der Größe zunahm, schien dieser Zeitpunkt zur Austestung des Streptokinaseeinflusses am günstigsten.

Da die intramuskuläre Applikation der Streptokinase sehr schmerzhaft ist und Nebenerscheinungen wie Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden und Erbrechen hervorruft, wurde die Streptokinase oral verabreicht. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß die Streptokinase und die Streptodornase durch die Mundschleimhaut resorbiert werden. Verwandt wurde die Varidase^{R} (Streptokinase-Streptodornase-Varidase^{R}, Buccal-Tablets, Lederle Laboratories Divisions, American Cyanamid Company, Pearl River,N.Y.). Bei unseren Versuchen mit Varidase wurde so vorgegangen, daß vier Stunden vor Setzen des Entzündungsreizes 40 000 Einheiten Streptokinase gegeben wurden und die restlichen 40 000 Einheiten gleichzeitig mit der Injektion des Pyrexals eingenommen wurden. Der Verlauf der Entzündung der Haut unter dem Einfluß von 80 000 Einheiten Streptokinase ist in Abb.2 dargestellt. Wie zu ersehen ist, erreicht das entzündliche Erythem an der Haut zwischen sechs und acht Stunden nach der Injektion seine

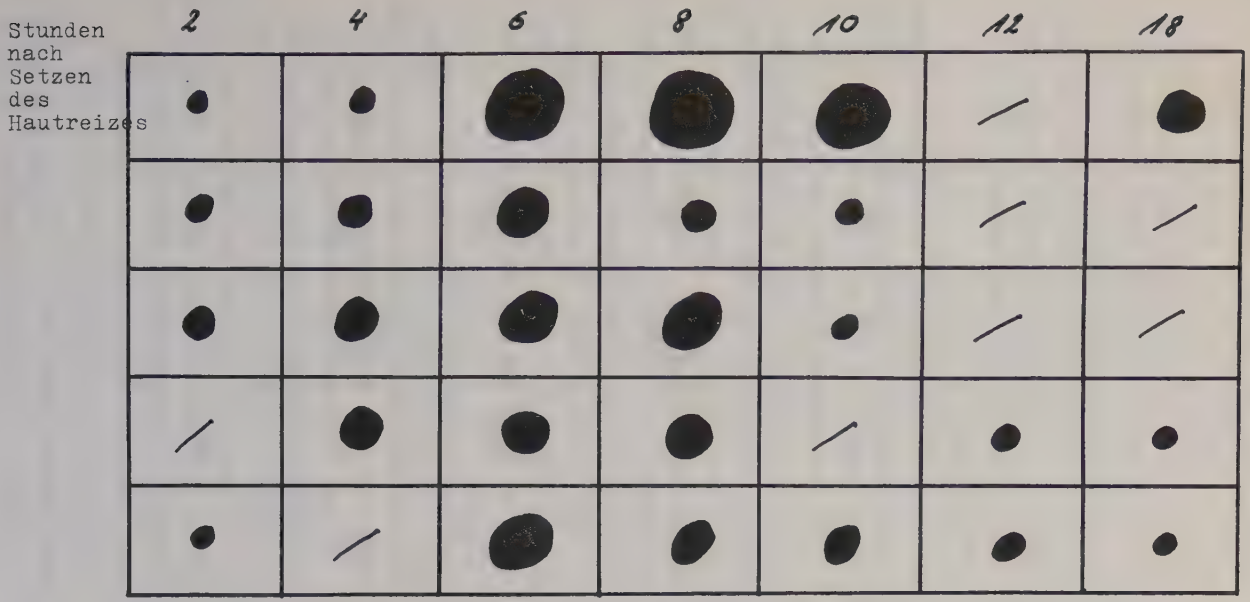


Abb. 2. Veränderungen des durch Pyrexal hervorgerufenen entzündlichen Erythems der Haut bei 5 Probanden innerhalb von 18 Stunden nach Setzen des Reizes. Gabe von 80 000 Einheiten Varidase.

größte Ausdehnung . Vergleicht man nun die Ausdehnung des entzündlichen Erythems bei Streptokinasegabe mit den in Abb.1 dargestellten Entzündungshofen ohne medikamentöse Beeinflussung, so läßt sich ein hemmender Einfluß der Streptokinase auf die Größe des Entzündungshofes nicht feststellen.

Um eine Unterdosierung der Streptokinase auszuschließen, wurde mit einer noch höheren Streptokinasedosierung eine weitere Versuchsserie begonnen. Fünf Probanden erhielten deshalb vier Stunden vor Setzen des Reizes 40 000 Einheiten Streptokinase und gleichzeitig mit der Injektion des Pyrexals weitere 60 000 Einheiten Streptokinase, so daß insgesamt 100 000 Einheiten Varidase verabreicht wurden. Auch unter dem Einfluß von 100 000 Einheiten Streptokinase entwickelte sich bei den fünf Versuchspersonen das Erythem nach sechs bis acht Stunden zur vollen Ausdehnung (Abb.3), wie bei den vorangegangenen Versuchsreihen.

Die mit der Dosierung von 80 000 und 100 000 Einheiten Streptokinase gefundenen negativen Ergebnisse lassen nun nicht ohne weiteres den Schluß zu, daß die Streptokinase keinen Einfluß auf die lokale Entzündung der Haut ausübt. Mit der Methode von Heilmeyer und Hiemeyer wird nämlich nur ein Symptom der Entzündung und zwar das entzündliche Erythem der Haut geprüft. Dabei wird die durch den Entzündungsreiz hervorgerufene Hyperämie, also der Ablauf und die Ausdehnung einer lokalen Gefäßerweiterung ausgetestet.

Weitere meßbare Symptome der Entzündung sind neben der Rötung die Leukocytenemigration und

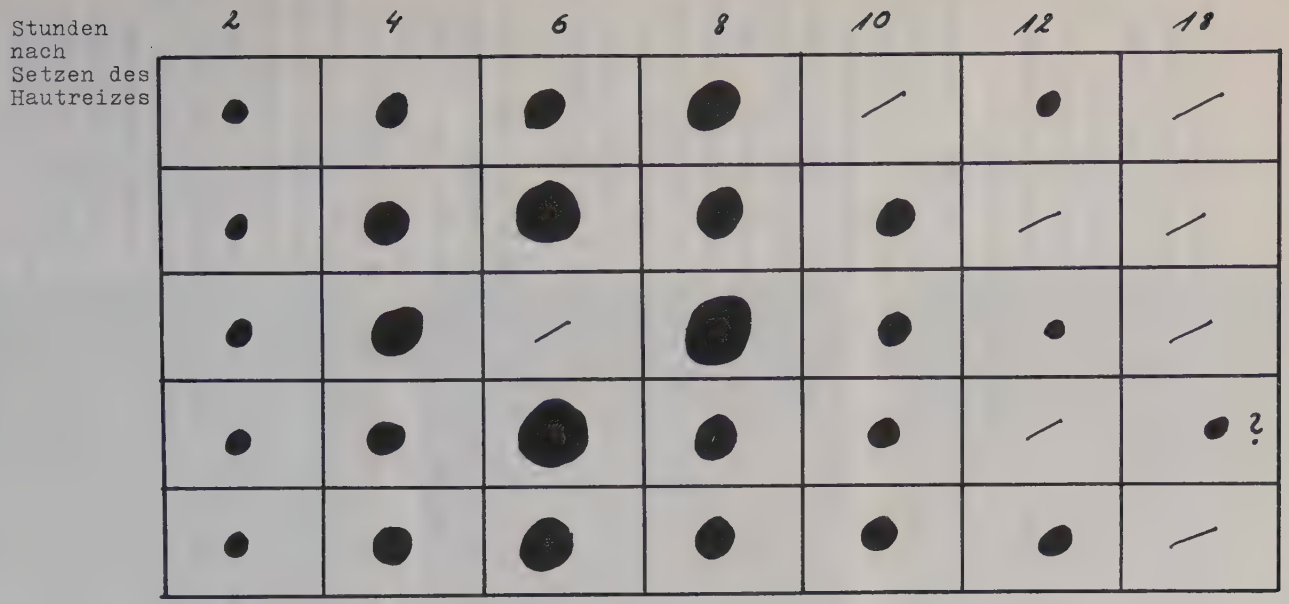
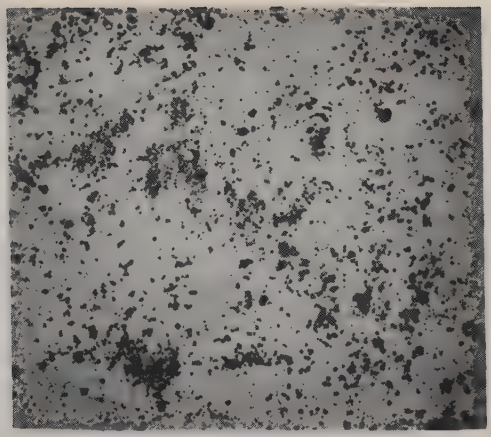


Abb. 3. Veränderungen des durch Pyrexal hervorgerufenen entzündlichen Erythems der Haut bei 5 Probanden innerhalb von 18 Stunden nach Setzen des Reizes. Gabe von 100 000 Einneiten Varidase.

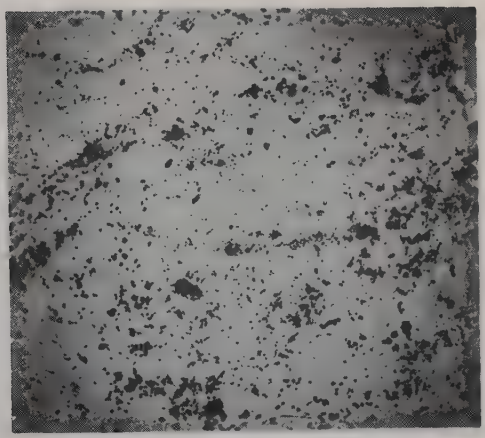
der Austritt von Plasmaeiweißkörpern durch die entzündlich veränderten Gefäßwände in das Gewebe. Da der Einfluß der Streptokinase auf das entzündliche Erythem der Haut nicht nachweisbar war, versuchten wir zu klären, ob eine Beeinflussung der durch die Entzündung hervorgerufenen Leukocytenemigration durch Streptokinase möglich ist.

Mit der hierfür entwickelten eigenen Versuchsanordnung wurde nun die Emigration der Leukocyten nach Injektion von 1/10 γ Pyrexal im Verlauf von 6 Stunden beobachtet. Da die Deckgläschen stündlich gewechselt wurden, gewann man während eines Versuchs sechs Präparate. Eine weitere Beobachtung der entzündlichen Leukocytenemigration war nicht möglich, da nach dieser Zeit kein messbarer Leukocytenaustritt mehr stattfand. Zur Beurteilung des Entzündungsverlaufes wurde die Anzahl der ausgetretenen Leukocyten verwertet, zusätzlich wurde versucht, eine Differenzierung dieser Zellen vorzunehmen.
Sowohl die Untersuchung von Heilmeyer und Hiemeyer wie auch die hier durchgeführten Versuche lassen eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der einzelnen Personen auf die Entstehung des entzündlichen Erythems der Haut erkennen. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, wurden die folgenden Untersuchungen an der gleichen Versuchsperson ausgeführt. Es wurde die Leukocytenemigration in stündlichen Abständen bis sechs Stunden nach Setzen des Pyrexalreizes beobachtet. Nach jeweils einem Monat wurde der gleiche Versuch unter Einfluß der zu testenden Pharmaka wiederholt. Zusammen mit Setzen des Pyrexalreizes gaben wir 100 000 Einheiten Streptokinase Nach einer weiteren einmonatlichen Wartezeit wurde

4 a

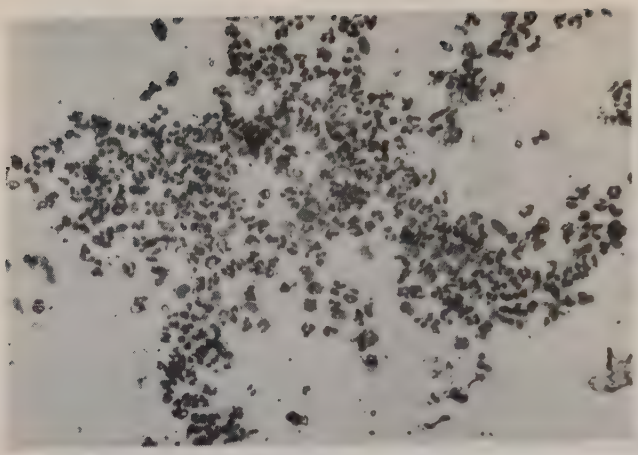


4 b

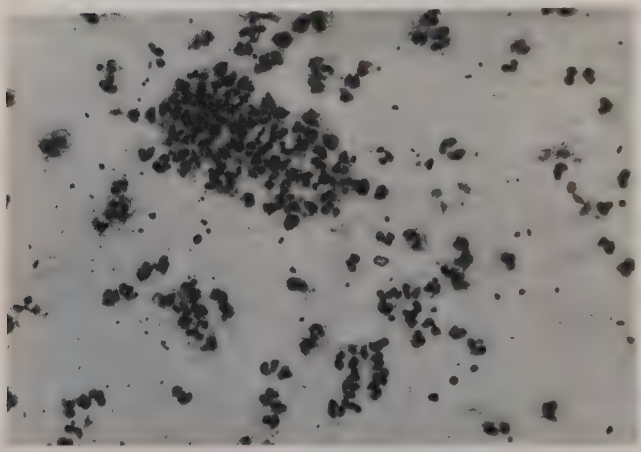


4 c

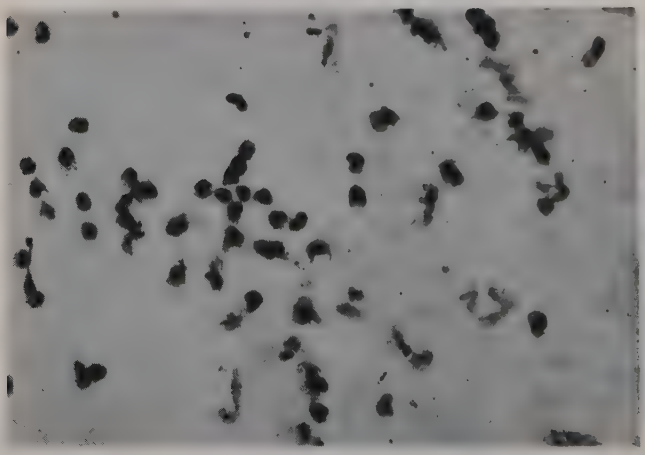
Abb.4 (a-c). Übersichtsbild der entzündlichen Zellemigration 4 Stunden nach intracutaner Injektion von Pyrexal.
a: ohne Medikation
b: Einnahme von 100 000 Einheiten Varidase
c: Einnahme von 5 mg Hostacortin
10-fache Vergrößerung



5 a



5 b



5 c

Abb.5 (a-c)
Ausschnitts-
vergrößerungen
der Abbildungen
4a-4c
82-fache Ver-
großerung

anstelle von Streptokinase 5 mg Hostacortin gleichzeitig mit der Pyrexalinjektion eingenommen. Beim Vergleich der Präparate, die in stündlichen Abständen durch Auswechseln der Deckgläschen gewonnen wurden, zeigte sich, daß die größte Zellemigration nach vier Stunden eintrat. Um gut vergleichbare Werte zu erhalten, wertete man die jeweiligen Bilder, die vier Stunden nach Setzen des Reizes gewonnen wurden, aus. Abb. 4a gibt die Übersicht über die Leukocytenemigration nach vier Stunden wieder.

Abb. 4b zeigt die entzündliche Emigration der weißen Blutkörperchen im gleichen Zeitabstand wie in Abb. 4a, aber unter dem Einfluß von 100 000 Einheiten Varidase. In der Abb. 4c ist das Entzündungsbild zum gleichen Zeitpunkt unter dem Einfluß von 5 mg Hostacortin wiedergegeben.

Die Abb. 4a - 4c sind die zehnfachen Vergrößerungen der mikroskopischen Präparate. Bei dieser Vergrößerung findet man in der Abb. 4a auf den ersten Blick ein Überreichtum an Zellen. Haufen besonders dicht gelagerter Zellen wechseln mit verstreut liegenden Zellinseln ab. Dagegen zeigt die Abb. 4c bei der gleichen Vergrößerung, daß unter dem Einfluß von Hostacortin eine Verminderung der Leukocytenemigration nachweisbar ist. Dagegen ist die Zahl der im entzündlichen Exsudat vorhandenen Leukocyten unter der Streptokinasemedikation (Abb. 4b) genauso groß wie bei den Kontrollen.

Daß die entzündliche Leukocytenemigration durch Streptokinase nicht beeinflußt wird, zeigen auch die nach ein, zwei, drei und fünf Stunden gewonnenen Bilder. Der Einfluß des Hostacortins, der sich in einer Hemmung des Leukocytenaustritts ausdrückt, läßt sich übereinstimmend in allen Abnahmen nachweisen.

Um das Verhältnis der verschiedenen Zellen zueinander festzustellen, wurden 1 000 Zellen ausgezählt. Zur Differenzierung der einzelnen Leukocyten wurden die nach vier Stunden gewonnenen Bilder auf das 82-fache vergrößert. (Abb. 5a - 5c). Beobachtet man nun die Abb. 5a, die die entzündliche Emigration vier Stunden nach Setzen des Pyrexalreizes darstellt, so sind nur die Leukocyten deutlich zu erkennen. Es finden sich vorwiegend segmentkernige Leukocyten, einige stabkernige und jugendliche. Auf 1 000 ausgezählte Zellen kommen fünf Monocyten und ganz vereinzelt Lymphocyten. Prozentual ergibt sich folgende Zusammensetzung: 95 Leukocyten, 1 Lymphocyt und 1 Monocyt. Weiterhin sind Plasmazellen und Epithelzellen vorhanden. In Abb. 5b ist das Zellbild unter Streptokinasegabe nach vier Stunden wiedergegeben. Es treten die Leukocyten in gleich hoher Zahl auf wie in Abb. 5a, nur die Zahl der Monocyten ist verdoppelt. Weiterhin sind gleich viel Lymphocyten und Plasmazellen sowie ein gleiches Verhältnis an Epithelzellen zu finden. Als einziger Unterschied gegenüber der Kontrolle sind unter dem Einfluß von Streptokinase die Monocyten in doppelt so hoher Zahl vorhanden. In allen unter Hostacortineinfluß gewonnenen Präparaten fanden sich nie mehr als insgesamt 100 Zellen. Bei 100 ausgezählten Zellen findet man vorwiegend Leukocyten in gleicher Zusammensetzung wie bei den Versuchen mit und ohne Streptokinase. Abgeschilferte Epithelzellen finden sich wie bei den ersten Präparaten in gleicher Menge. Da Streptokinase die bei der

Entzündung auftretende Leukocytenemigration nicht verminderte, wurde nun in einer letzten Versuchsanordnung die Wirkung der Streptokinase auf die Zusammensetzung der Eiweißkörper im entzündlichen Exsudat untersucht. Um individuelle Schwankungen zu vermeiden, wurden die einzelnen Untersuchungen jeweils an dem gleichen Probanden durchgeführt. Die entzündliche Exsudation wurde mit Hilfe einer Kantharidenblase erzeugt. Elektrophoretische Untersuchungen von Kantharidenblaseninhalt liegen in großer Zahl vor (2, 17). Dabei erwies sich, daß bei Dysproteinämien die Eiweißzusammensetzung im Serum dem Kantharidenblaseninhalt entsprechen. Somit ist die Gefäßwand durch den mit Kantharidenpflaster gesetzten Reiz für alle Serum-Eiweißkörper durchgängig. Der Entzündungsreiz ist so stark, daß sowohl die niedermolekularen Albumine als auch die großmolekularen Globuline die Gefäßwand durchwandern können. Von Kaufmann (8) wurden 1923 ausgiebige Untersuchungen durchgeführt, bei denen er von der gewonnenen Blasenflüßigkeit einen Ausstrich anfertigte, um die Zellen zu differenzieren. Da hierzu eine große Übung erforderlich ist, wurde bei diesen Versuchen auf die cytologische Auswertung des Kantharidenblaseninhaltes verzichtet. Zusätzlich unterliegen die cytologischen Auswertungen großen Schwankungen, wie sie ausführlich bei Kaufmann (8) geschildert wurden. Bei Proband 1 führten wir außer dem Streptokinaseversuch nach einmonatlicher Wartezeit den gleichen Versuch unter Cortison durch. Es wurden 5 mg Cortison (Hoechst) als Tablette eingenommen.

In Tabelle I sind die einzelnen Eiweißfrak-

		I	II	III	
	Albumine	63,63	65,70	61,79	
α_1	- Globuline	3,95	5,31	4,06	
α_2	- Globuline	5,92	6,76	8,13	Proband I
β	- Globuline	9,48	9,66	8,13	
γ	- Globuline	16,99	12,56	17,88	
	Albumine	60,63	69,87		
α_1	- Globuline	4,07	3,49		
α_2	- Globuline	4,98	6,11		Proband II
β	- Globuline	10,86	9,61		
γ	- Globuline	19,46	10,91		
	Albumine	48,61	57,36		
α_1	- Globuline	4,61	3,88		
α_2	- Globuline	9,87	7,34		Proband III
β	- Globuline	13,15	10,85		
γ	- Globuline	23,68	20,55		
	Albumine	50,35	61,22		
α_1	- Globuline	3,49	3,27		
α_2	- Globuline	6,29	5,71		Proband IV
β	- Globuline	12,59	8,98		
γ	- Globuline	27,27	20,81		

Tab. I Papierelektrophoretische Auftrennung des Kantharidenblaseninhaltes bei 4 Probanden. Angabe der Serum-Eiweißfraktionen in Relativprozent.

I : Konzentration der Serum-Eiweißkörper ohne Medikation

II: Konzentration der Serum-Eiweißkörper unter Streptokinasemedikation (100 000 Einheiten)

III:Konzentration der Serum-Eiweißkörper unter Cortison (5 mg).

tionen in relativen Prozenten von vier Versuchspersonen angegeben. Vergleicht man nun die unter dem Einfluß von Streptokinase gewonnenen Eiweißfraktionen mit den entsprechenden Kontrollen der gleichen Probanden, so findet sich bei allen Probanden unter Sreptokinasemedikation eine leichte Vermehrung der Albumine im Kantharidenblasenserum gegenüber den Nullwerten. Die α_1 - Globuline, α_2 - Globuline und β - Globuline verhalten sich uncharakteristisch. Die auffallendsten Unterschiede waren übereinstimmend bei den γ - Globulinen zu finden. Entstand die entzündliche Exsudation während der Streptokinasemedikation, so zeigen alle Pherogramme gegenüber den entsprechenden Nullwerten eine Verminderung der γ - Globuline.

Am deutlichsten sind diese Veränderungen bei Proband 2 und Proband 4 . Lagen die Globulinkonzentrationen im entzündlichen Exsudat der Kantharidenblase bei Proband 2 bei 19,46 relativen Prozent und bei Proband 4 bei 27,27 relativen Prozent, so fanden sich, nachdem 100 000 Einheiten Varidase vor Setzen des Kantharidenblasenreizes eingenommen wurden, bei der zweiten Versuchsreine bei Proband 2 nur noch 10,91 relative Prozente und bei Proband 4 nur noch 20,81 relative Prozente im Blaseninhalt. Bei Proband 1 und Proband 3 waren diese Veränderungen ebenfalls festzustellen, nur nicht ganz so ausgeprägt. Die γ - Globuline betrugen bei Proband 3 im Leerversuch 23,68 relative Prozent und im Streptokinaseversuch 20,55 relative Prozent. Bei Proband 1 waren die γ - Globuline im Kantharidenblaseninnalt nach Streptokinasegabe um vier relative Prozent niedriger als im Nullver-

such. Setzt man die γ -Globulinkonzentration, die im Blaseninhalt ohne Medikation bei den einzelnen Probanden gefunden wurde, gleich 100 Prozent, so betrugen diese nach Varidasemedikation im Blaseninhalt bei Proband 1 nur 73,92, bei Proband 2 nur 56,06, bei Proband 3 nur 86,78 und bei Proband 4 nur 74,47 relative Prozent. Das bedeutet, daß unter Streptokinase die entzündliche Exsudation der γ - Globuline im Durchschnitt um 27,14 Prozent niedriger waren als ohne Medikation.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Mit drei verschiedenen Methoden, bei denen jeweils ein anderes Symptom der Entzündung ausgewertet wurde, wurde der Einfluß der Streptokinase bei der lokalen Entzündung der Haut untersucht. Dabei wurde einmal als Kriterium das entzündliche Erythem der Haut, bei der zweiten Methode die entzündliche Leukocytenemigration und bei der dritten Versuchsreihe die Serum-Eiweißveränderungen im entzündlichen Exsudat beobachtet.

Mit der von Heilmeyer und Hiemeyer (6) angegebenen Methode ließ sich unter Einfluß von Streptokinase keine Veränderung auf die Ausdehnung und den Ablauf der Entzündung feststellen. Ebenfalls wurde die entzündliche Emigration der Leukocyten durch Streptokinase nicht verändert. Diese war unter dem Einfluß kleiner Mengen Cortison deutlich herabgesetzt. Bei der Untersuchung der entzündlichen Exsudation zeigte sich unter Einfluß der Streptokinase eine geringere Konzentration der γ - Globuline im entzündlichen Exsudat.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) Albrechtson, O.K., Brit.J.Häm. 3,284 (1957)

(2) Antweiler, H.J., Die quantitative Elektrophorese in der Medizin, Heidelberg (1957)

(3) Beller, F.K., Nagel, W., Med.Welt, Nr.36 u. 37 (1960)

(4) Collins, Burman u. Tucker, Enzymatic debridement, Zbl.f.Gyn. 1076 (1955)

(5) Gross,R., Hartl,W., Kloos,G., Rahn,B., Deut.Med.Wschr. 49, 2129 (1960)

(6) Heilmeyer,L., Hiemeyer,V., Deut.Med.Wschr. 3,102 (1960)

(7) Innerfield,I., Shub,H., Boyd,L.J., New. Engl.Journ.of Med. 258, 1069 (1958)

(8) Kaufmann, F., Krankheitsforschung 2, 373 (1923), 3, 263 (1923)

(9) Letterer, E., Allgemeine Pathologie , Georg Thieme Verlag (1959)

(10) Liebermann u. Kellogg, Calif.Med. 92, 4 (1960)

(11) Miller, J.M., Godfrey, G.C., Ginsberg,M., Papastrat, C.J., Howard, F.J., Am.M.Ass. 166, 478 (1958)

(12) Permin, P.M., Nature 160, 571 (1947)

(13) Rosolleck,H., Arztl.Wschr. 13, 1018 (1958)

(14) Rosolleck,H., Med.Klin., 52, 2234 (1958)

(15) Rosolleck,H., Münch.Med.Wschr., 26, 1293 (1960)

(16) Rosolleck,H., Praxis 21, 552 (1961)

(17) Scheurlen, P.G., Zschr. Klin. Med. 152, 528 (1954)
(18) Tillet und Garner, Journ.Exp.Med. 58, 485 (1933)
(19) Wuhrmann, F., Schw.Med.Wschr. 38, 937 (1952)
(20) Watt, W., Eagel,M.D., The Laryngoscope 5, 666 (1969)

Herrn Professor Dr.H.Roemer, dem Direktor der Klinik, bin ich für die guten Arbeitsmöglichkeiten und die Überlassung des Themas, Herrn Dr.D.Steichele für die vielfältigen Anregungen zu großem Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Am 2.Dezember 1936 wurde ich, Henning Ostertun, als 2. Kind des Amtsarztes Dr.med. Dietrich Ostertun und seiner Ehefrau Elisabeth, geb.Klinger, in Niebüll geboren.

Nach sechsjähriger Volksschulausbildung in Wyk auf Föhr besuchte ich von 1950 - 1958 die Oberschule in Rendsburg, an welcher ich im Jahre 1958 die Reifeprüfung bestand.

Das Studium der Medizin begann ich im Mai 1958 in Tübingen, wo ich im Oktober 1960 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Auch die klinischen Semester studierte ich ausschließlich in Tübingen und bestand im Dezember 1963 hier das Staatsexamen.

Im Dezember 1963 schloß ich die Ehe mit Elisabeth Ostertun, geb.Haefner.

Die vorliegende Dissertation begann ich im Frühjahr 1961 an der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen und schloß sie im Winter 1964 ab.